Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. A. Schwenkenbecher.

Ist das perorale Insulin „Cholosulin" (Pharmagans) in der Behandlung des Diabetes praktisch verwertbar?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Konrad Stöcker
aus Dillich.

Marburg 1930

Buchdruckerei von Joh. Hamel

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 8. Juli 1930.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Schon lange vor der Insulinaera war die Bauchspeicheldrüse als altes Volksmittel gegen Zuckerkrankheit bekannt. Späterhin hatte man nach der Fütterung von rohem Pankreas in Form einer Aufschwemmung am pankreaslosen Hunde beobachtet, daß der Blutzucker sank und konnte die Tiere dabei am Leben erhalten. (Kleiner und Meltzer). Auch beim zuckerkranken Menschen sah man bei täglichem Genuß von einem Eßlöffel fein gehackten, rohen Drüsenmaterials eine antiglykosurische Wirkung, sowie Abnahme der den Diabetes begleitenden Symptome, wie Hunger- und Durstgefühl. (Hollins und Young). Erst seitdem vor etwa 40 Jahren v. Mehring und Minkowski ihre Beobachtungen am pankreaslosen Hunde veröffentlichten und im Jahre 1900 Opie den Diabetes als eine spezielle Erkrankung der Langerhans'schen Inseln und kurze Zeit später Diamare seine Lehre von der „Kachexia insulipriva" begründet hatte, sind zahlreiche Versuche angestellt worden, das Drüseninkret, dem im Jahre 1909 J. de Mayer (Brüssel) den Namen Insulin gab, auf alle mögliche Weise dem Organismus einzuverleiben. Alle Bemühungen auf perlingualem, perkutanem, rektalem Wege auch durch Inhalation das Insulin zur Resorption zu bringen, blieben bisher ohne praktisch nennenswerten Erfolg.

Insbesondere hat es nie an Versuchen gefehlt, auf peroralem Wege eine Insulinwirkung zu erreichen. Der peroralen Fütterung von rohem Pankreas folgte die angeblich erfolgreiche Anwendung von Pankreasextrakten. So gelang es Kaparelli beim diabetischen Hunde durch intraperitonale Injektion eines Extraktes aus Hundepankreas mit physiologischer Kochsalzlösung nach 3 Stunden ein Verschwinden der Glykosurie zu erzielen. Banting und Best, denen das große Verdienst zufällt, zuerst den für das Insulin schädlichen Einfluß des Trypsins ausgeschaltet zu haben,

konnten in ihren Versuchen am diabetischen Hunde bei Einführung ihres Extraktes, den sie nunmehr Insulin nannten, mittels Schlundsonde in den Magen ein deutliches Absinken des Blutzuckers nachweisen. Alle diese Versuche, durch Resorption des Inselhormons vom Magen-Darmkanal aus eine Wirkung zu erzielen, zeigten zunächst keinen sicheren Erfolg. Erst als man die zerstörende Wirkung der Verdauungsfermente und die Notwendigkeit von Schutzkolloiden für das Insulin erkannte, glaubte man der Lösung der Frage etwas näher gerückt zu sein. Immerhin ist es verwunderlich, daß nach mannigfaltigen Bemühungen, die der Wirkung oral gegebenen Insulins im Wege stehenden Schädlichkeiten auszuschalten oder zu umgehen, bisher kein praktisch nutzbares Ergebnis erreicht wurde. Daß hier und da eine Wirkung erzielt werden konnte, ist aus der Literatur ersichtlich. Cammidge und Howard wollen im Tierversuch eine einwandfreie antagonistische Wirkung des Insulins gegenüber parenteral gegebenem Adrenalin gesehen haben, gleichgültig ob das Insulin subkutan oder oral gegeben wurde, nur mit dem Unterschied, daß bei oraler Verabreichung eine Blutzuckersenkung nicht eintrat. Insbesondere konnten Merdinger und Löwenstein eine geringe Blutzuckersenkung beobachten, wenn sie vor dem Insulin Alkohol, Atropin und Saponin verabreichten. Sie glauben, daß die Saponine eine lähmende Wirkung auf die Magensaftsekretion ausüben und so ein kleiner Teil des Insulins der Zerstörung durch die Magenfermente entgeht.

Es ist das Verdienst W. Fornets zuerst in dieser Hinsicht wegweisend gewirkt zu haben. Er fügte dem Insulin Rindergalle bei, um die Zerstörung desselben durch die Magen-Darmfermente auszuschalten und andererseits die Resorption durch die Magenwand zu fördern. F. will durch diese Form der Insulindarreichung auf die Dauer von 6—8 Tagen eine volle antidiabetische Wirkung bei auch schwereren Fällen von Zuckerkrankheit gesesehen haben, weist aber selbst nachdrücklich darauf hin, daß die Injektionstherapie in schweren Fällen die Methode der Wahl darstellt und daß das innerlich gegebene Insulin bei weitem nicht ausreicht,

eine gleichartige, durchschlagende Wirkung zu erreichen. Wiederholte klinische Nachprüfungen über die Wirksamkeit der Fornet'schen Pillen zeigten jedoch ein völlig negatives Ergebnis. Meyer und Oppenheimer schlossen ihre der klinischen Nachprüfung von Fornets Insulin gewidmete Arbeit: „Wenn ein Diabetiker eine Insulinwirkung erzielen will, muß er die Injektion in Kauf nehmen". Andere Untersucher konnten nach F.'s Angaben eine deutliche Herabsetzung des Blutzuckers, eine Abnahme der Glykosurie und Toleranzsteigerung für Kohlehydrate feststellen. Angesichts der vielen Mißerfolge dürften die wenigen guten Resultate als Zufallsergebnisse zu betrachten sein. Merdinger und Löwenstein konnten zeigen, daß in 2 Eällen mit angeblicher Pillenwirkung es sich um Kranke mit niedrigen Säure- und Fermentwerten handelte, sodaß ein gewisser Teil des verabreichten Insulins der Zerstörung im Magen-Darmkanal entging und zur Resorption gelangte.

Bei Insulinmastkuren sah man hingegen günstigere Resultate mit dem Insulin-Gallepräparat Fornets. Nach den Mitteilungen von Vogt soll die Wirkung sogar der des injizierten Insulins gleichkommen. Andere Autoren kamen bei ihren Versuchen zu dem Ergebnis, daß mit Insulin-Injektionen eine Gewichtszunahme von 3 bis 6 kg in der ersten Woche erreicht wurde, während die mit Fornet-Pillen behandelnden Patienten nach ununterbrochener Kur bis zu 2 Monaten im Höchstfalle 2 kg an Körpergewicht zunahmen. Wie weit die gesteigerte Appetenz auf die Galle der Pillen als amarum oder auf reine Suggestion zurückzuführen ist, läßt sich schwer abwägen. Zu bemerken ist zu den günstigen Ergebnissen Vogts, daß er empfiehlt, zunächst 2 Wochen lang Insulin mittels Injektion zu geben und dann erst Pillen hinzuzufügen. Trotz der unsicheren und wenig ermutigenden Resultate bemühen sich auch in der Jetztzeit immer wieder Kliniker, auf dem schon länger beschrittenen Wege zu besseren Erfolgen zu gelangen. In jüngster Zeit ist das Problem der peroralen Insulinzufuhr und seiner Resorptionsmöglichkeit von der Magenwand aus durch Koppelung an Galle von Stephan erneut aufgerollt

worden. Er verwendet eine Additionsverbindung von Insulin und Desoxycholsäure, die imstande sein soll, den Blutzucker weitgehend zu senken, die Glykosurie zu beseitigen oder sie wenigstens erheblich herabzusetzen, vor allem auch die subjektiven Begleitsymptome des Diabetes in Kürze zu beseitigen.

Wie lauten nach Stephans Ansicht die für eine therapeutisch wirksame Anwendung des Cholosulins notwendigen Voraussetzungen und worin unterscheidet sich die Cholosulinwirkung von der des gewöhnlichen Insulins? Stephan verlangt einmal absolute Fermentfreiheit des Magens für die Dauer der Resorption, die nach seiner Ansicht ausschließlich durch die Magenschleimhaut erfolgt, dagegen jenseits des Pylorus nicht stattfindet. Es ist also eine unerläßliche Notwendigkeit, das Cholosulin nüchtern zu geben und mindestens eine Stunde lang mit der Verabreichung des ersten Frühstücks zu warten. In seinen ersten Versuchen gab Stephan vor dem Cholosulin 2 gr. Magnesium sulfuricum, er bezeichnet diese Vorsichtsmaßnahme jedoch später als nicht erforderlich. Auf Grund der ermittelten Blutzuckerkurven konnte er zwei verschiedene Typen von Diabetikern herausschälen. Die eine Gruppe zeigt als Charakteristikum eine flache, gradlinige Kurve, die zweite Gruppe zeigt steileren Verlauf der Blutzuckerkurve und große Aehnlichkeit mit der Zickzackkurve des Gesunden. Eine Erklärung für diesen Kurvenablauf glaubt Stephan in dem sofort einsetzenden Regulationsmechanismus des Organismus zu sehen. Sichere Schlüsse über die Schwere des Einzelfalles waren aus diesen Abweichungen der beiden Gruppen jedoch nicht möglich. Auch im fünfstündigen Nüchternversuch sah er zunächst verhältnismäßig hohe Blutzuckerwerte, erst nach der Nahrungsaufnahme setzte angeblich die volle Cholosulinwirkung ein, da die Kohlehydratzufuhr erst einen Reiz für eine Insulinmobilisierung aus der Leber darstellen soll.

Ein Novum gegenüber der bisher bekannten Insulinwirkung sah St. darin, daß er für die Cholosulintherapie eine sogenannte „optimale Dosis" feststellen konnte, d. h. eine Cholo-

sulin Einzeldosis über 50 Einheiten hinaus führt nicht unmittelbar zu einer entsprechend tieferen Senkung des Blutzuckerspiegels, wie das vom Insulin bekannt ist. Das überdosierte Cholosulin geht aber angeblich nicht verloren, sondern wird im Organismus „gestapelt", wird erst nach einigen Wochen wirksam und vermag dann noch längere Zeit auch nach Aufhören der peroralen Zufuhr die Toleranz auf gleicher Höhe zu halten wie zuvor. In diesem „Stapelphänomen" soll einmal das Fehlen von hypoglykämischen Zuständen, andererseits die von ihm beobachtete monatelang anhaltende Aglykosurie ihre Erklärung finden. Das Fehlen der hypoglykämischen Phase selbst bei wesentlich erhöhten Dosen peroralen Insulins führte St. zunächst darauf zurück, daß die Resorption so physiologisch auf dem Wege über die Pfortader erfolge und nicht wie bei der Injektionsmethode über die Arteria hepatica. Die weiteren Versuche, in denen er das Cholosulin auch subkutan einverleibte und auf diese Weise eine der peroralen Theraphie völlig identische Wirkung sah, veranlaßte ihn jedoch, nach einer anderen Erklärung zu suchen, die er jetzt in der rein chemischen Zusammensetzung durch Koppelung des Insulins an Dexycholsäure gefunden zu haben glaubt. St. hat nach seinen Mitteilungen bei der erwähnten Versuchsanordnung gute Erfolge bei zahlreichen Zuckerkranken im Sinne einer langdauernden Toleranzsteigerung und Aglykosurie gesehen. Er will sogar in einem Falle ein Coma diabeticum durch Dosen von 2 mal 100 Einheiten Cholosulin erfolgreich behandelt haben.

Die guten Resultate St.'s wurden kurze Zeit später von Ottow aus der Jenaer Kinderklinik bestätigt. Es wird von 2 Fällen von jugendlichem Diabetes mit Ketonkörperausscheidung berichtet, die mit 20 bis 100 Einheiten Cholosulin innerhalb kurzer Zeit zuckerfrei wurden und keine Ketonurie mehr zeigten. Allerdings wurde nicht erst durch diätetisch eingestellte Vorperioden die Toleranzkurve ermittelt, sondern sofort mit einer kombinierten Diät-Insulintherapie begonnen. Ob die Erfolge Ottow's deshalb auf der alleinigen Wirkung der diätetischen Einstellung beruhen, oder ob eine wirkliche Insulinwirkung vorliegt, ist schwer zu

beurteilen. Jedenfalls dürften die Ergebnisse mit einiger Vorsicht zu verwerten sein. Ottow gründet die Erfolge auf der Annahme einer Kumulationswirkung, „die eine Toleranzerhöhung durch Regeneration des noch funktionstüchtigen Inselsapparates zur Folge hat". Auch bei dem noch geringen vorliegenden Material glaubt O. dem peroralen Insulin St. eine „ernstliche Beachtung" in der Behandlung des jugendlichen Diabetes zuerkennen zu müssen. Umsomehr muß es daher überraschen, wenn Bratusch im ärztlichen Verein in Graz Ende Januar 1930 in seinem Bericht über die perorale Diabetesbehandlung im Kindesalter auf die völlige Unwirksamkeit des Cholosulins hinweist.

Bei der prinzipiellen Wichtigkeit der Fragestellung und den aufsehenerregenden günstigen Resultaten St.'s war es nicht verwunderlich, daß sofort nach seinen ersten Veröffentlichungen dieser Frage lebhaftes Interesse entgegengebracht und wiederholt klinische Nachprüfungen über die Wirksamkeit seines Präparates vorgenommen wurden, zumal St. selbst diesen Wunsch aussprach. Handelte es sich doch nach seinen Berichten um ein geradezu ideales Mittel in der Diabetestherapie, da der Patient nicht mehr auf die lästige Spritze angewiesen wäre und man auch die bei nicht sachgemäßer Handhabung öfter beobachteten, gefährlichen Erscheinungen der hypoglykämischen Schockwirkung nunmehr ausgeschaltet waren.

Die ersten Mitteilungen über die Ergebnisse ihrer Untersuchungen über perorale Insulinwirkung am Kaninchen stammen von Lange und Loewe.

Unter genauer Innehaltung der St.'schen Vorschriften wurden einem Teil der Tiere täglich 20—70 Einheiten peroralen Insulins gegeben und die Blutzuckerkurven mit denen unbehandelter Kaninchen verglichen. In 10 Doppelversuchen war eine Insulinwirkung im Sinne einer Senkung des Blutzuckerspiegels des Insulintieres im Vergleich zu den unbehandelten Tieren in den folgenden 5 bis 7 Stunden nicht nachzuweisen. Auch die experimentell gesetzte Hyperglykämie blieb nicht hinter der der Kontrolltiere zurück.

Es folgten weiterhin die Mitteilungen von Umber

und Rosenberg über ihre mit Cholosulin peroral wie auch subkutan behandelten Fälle. Bei 10 diätetisch genau eingestellten Diabetikern mit vorher ermittelter Toleranzkurve wurde „nur bei den großen Dosen von 100 bis 500 Einheiten Cholosulin teilweise eine geringgradige antiglykosurische Wirkung erreicht, einige Patienten blieben auch völlig unbeeinflußt. Bei wohlwollender Beurteilung käme so etwa 5% des per os verabreichten Insulins zur Wirkung, der überaus größere Teil wird durch die Verdauungsfermente zerstört. Anzeichen, die auf eine Stapelung des Insulins hinweisen, wurden in keinem Falle nachgewiesen". Das Nichtzustandekommen von hypoglykämischen Erscheinungen erklären beide Autoren damit, daß der zur Wirkung gelangende Teil des Insulins viel zu gering sei als daß dadurch derartige Symptome ausgelöst werden könnten. Die Wirkung auf den Blutzucker wird als „unsicher und ungleichartig" bezeichnet, da auch nach Gaben von 1 gr Desoxycholsäure allein eine Senkung des Blutzuckers nach 8 bis 9 Stunden auftrat, und es deshalb schwierig ist, eine Entscheidung zu fällen darüber, ob hier Cholosulin- oder nur Gallensäurewirkung vorliegt. Daß die Gallensäure imstande ist, den Blutzuckerspiegel vorübergehend wesentlich zu beeinflussen, hat Brugsch in einer größeren Anzahl von Versuchen über die spezifische Wirkung der Gallensäuren nachweisen können. Zusammenfassend geben Umber und Rosenberg ihr Urteil dahin ab, „auch bei sorgsamster Innehaltung der St.'schen Vorschriften hätten sie sich nicht davon überzeugen können, daß dem Cholosulin eine praktische Bedeutung in der Behandlung des Diabetes zukomme".

Die kurze Zeit später aus unserer Klinik veröffentlichten Ergebnisse stimmen im wesentlichen, wie ich an Hand unserer Fälle noch eingehend zeigen werde, mit denen Umber's und Rosenberg's überein.

Weiterhin folgten noch Veröffentlichungen von Steinitz, der bei 20 mit Cholosulin behandelten Diabetikern „einen nennenswerten Einfluß weder im akuten Blutzucker-

versuch noch bei länger dauernder Verabreichung" gesehen hat.

Schließlich wäre noch eine Mitteilung aus dem Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin von Kwilecki und Silberstein zu erwähnen, die in allen mit Cholosulin behandelten Fällen keine Insulinwirkung, dagegen eine erhebliche Toleranzverschlechterung mit zunehmenden subjektiven Beschwerden beobachteten. Soweit die bisher veröffentlichten Ergebnisse der klinischen Nachprüfungen des peroralen Insulins (Cholosulin).

Ich komme nunmehr zur Besprechung der in unserer Klinik mit Cholosulin behandelten Diabetiker.

Bei der Auswahl unserer Fälle ließen wir uns in erster Linie von dem Gesichtspunkt leiten, daß, um einem zur Nachprüfung stehenden Präparat eine sichere antidiabetische Wirkung zusprechen zu können, dies 2 Bedingungen erfüllen muß: einmal eine einwandfreie Wirkung auf Harn- und Blutzucker, andererseits aber auch eine Beeinflussung der Ketonkörperausscheidung. Erst diese Doppelwirkung ist ein sicherer Beweis für eine spezifische Insulinwirkung. Fehler in der Beurteilung sind dadurch möglich, daß die Diät allein eine Besserung der Stoffwechsellage herbeiführt. Erfahrungsgemäß sind gerade leichte und mittelschwere Fälle diätetisch besonders schnell günstig zu beeinflussen. Hat man einen Diabetiker längere Zeit an oder auch unterhalb der Toleranzgrenze gehalten, so ist es die Regel, daß er infolge dadurch erreichter Toleranzsteigerung eine Mehrzulage von Brot ohne vermehrte Harnzuckerausscheidung verträgt. Was das Heranziehen der Blutzuckerkurve für die Beurteilung des Insulins anlangt, so tritt sie gegenüber der Beobachtung der Glykosurie zurück. Ist doch die Höhe des Blutzuckerspiegels durch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren, so des vegetativen Nervensystems und durch das psychische Verhalten des Kranken bedingt und deshalb die Beobachtung des Harnzuckers der des Kurvenablaufs des Blutzuckers zweifellos überlegen, da sie wertvollere Schlüsse für die Beurteilung zuläßt. Von einer Insulinwirkung kann jedenfalls

nur gesprochen werden, wenn eine deutliche Blutzuckersenkung festzustellen ist. Um irgendwelche Zufälligkeiten und Nebenwirkungen ausschalten zu können, wurden unsere Patienten zunächst so lange mit einer Standarddiät vorbehandelt bis die Zuckerausscheidung konstant war, was in durchschnittlich 8 Tagen erreicht wurde. Danach wurde die Toleranzkurve ermittelt und mit der Cholosulinmedikation begonnen. Unsere Standarddiät besteht aus 100 gr Brot, 600 bis 1200 gr Gemüse, 100 gr Fleisch, 50 gr Wurst oder Käse, 2 Eiern, 200 gr. Fett bezw. 100 gr Fett bei Frauen (zusammen etwa 2400 bis 2800 Kalorien).

Das Insulin wurde genau nach St. Angaben morgens nüchtern zunächst noch mit später ohne Magnesium sulfuricum gegeben. Mit der Verabreichung des ersten Frühstücks wurde mindestens eine Stunde gewartet. Den Patienten wurden steigende Dosen bis zu 200 Einheiten Cholosulin teilweise bis zu 5 Wochen lang verabreicht.

1. Fall.

E. F., 37 jährige Witwe, Körpergewicht 72,3 kg. Seit 1928 Klagen über Müdigkeit, gesteigertes Durstgefühl, Brennen beim Wasserlassen. Wegen inoperablem Collumkarzinom mit Radium und röntgenbestrahlt. Dezember 1928 wegen Diabetes in klinischer Behandlung. Z.: 0,7%, Azeton: positiv. Bei 100 gr Brot zuckerfrei. Im Oktober 1929 erneute Klinikaufnahme zur diätetischen Einstellung.

Datum	Glykosurie gr	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
21. 10.	3,3	pos.	pos.	—	—
22. 10.	3,2	„	„	—	277
23. 10.	6,8	„	„	—	280
24. 10.	4,0	„	„	—	—
25. 10.	6,3	„	„	10 E. Chol.	—
26. 10.	2,4	„	„	20 E. „	—
27. 10.	3,0	„	„	30 E. „	—
28. 10.	5,5	„	„	40 E. „	—

Datum	Glykosurie gr	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
29. 10.	2,0	pos.	pos.	50 E. Chol.	254
30. 10.	5,5	„	„	70 E. „	—
31. 10.	4,5	„	„	70 E. „	—
1. 11.	3,0	„	„	80 E. „	—
2. 11.	3,0	„	„	90 E. „	—
3. 11.	1,0	„	„	50 E. „	—
bis	durchschnittl.	pos.	pos.	50 E. „	—
13. 11.	5,0				
14. bis	durchschnittl.				
19. 11.	6,0	„	„	100 E. „	—
20. bis	durchschnittl.				279
28. 11.	8,1	„	„	200 E. „	(22.11.)
29. 11.	3,0	„	„	100 E. „	250
30. 21.	15,9	„	„	—	275

Jetzt rein diätetische Behandlung. Zunächst kohlehydratarme Kost, dann langsame Steigerung der Brotzulage. Bei 80 gr Brot zuckerfrei o h n e Insulin. Am 18. 12. Nüchternblutzucker: 0,223 %.

Die durchschnittliche Zuckerausscheidung beträgt in der

4 täg. Vorperiode	34 täg. Cholosulinper.	2 täg. Nachper.
4,3 gr	6,1 gr	15,9 gr

Blutzuckerkurve

Zeit	Bl.-Z. 23. 10.	Bl.-Z. 29. 10.	Bl.-Z. 22. 11.	Bl.-Z. 18. 12.	(mit 80 gr Brot)
8 h	280	254	279	223	
	1. Frühstück	25 E. Chol.	200 E Chol.	—	
9 h	367	256	264	258	
		1. Frühstück	1. Frühstück		
10 h	419	241	254	273	
11 h	380	299	379	281	
12 h	330	309	391	241	
1 h	275	300	342	—	

Nüchternversuche:

	29. 11. 29. Bl.-Z.	30. 11. 29 Bl.-Z.
nüchtern	250	275
nach ½ Stunde	100 E Chol.	ohne Chol.
nach 1 Stunde	244	268
nach 2 Stunden	244	251
nach 3 Stunden	218	221
nach 4 Stunden	214	207

Ergebnis:

Bei steigenden Dosen von Cholosulin zeigt sich eine zunehmende Glykosurie und Toleranzverschlechterung bei nur 4,3 g Tagesausscheidung. Selbst bei 5 wöchiger Darreichung bis zu 200 Einheiten Cholosulin pro Tag ist eine Insulinwirkung nicht nachweisbar.

Die Blutzuckerkurve in der Vorperiode ist eine typisch diabetische mit erhöhtem Nüchternblutzucker, stark erhöhtem relativen und absoluten Kurvengipfel und verzögertem Ablauf ohne hypo-glykämische Phase. Eine Woche später zeigt die Blutzuckerkurve in den ersten 3 Stunden zwar eine Tendenz zum Abfallen, die wir aber auf die späte Verabreichung des ersten Frühstücks (erst um 9 Uhr) zurückführen möchten. Ferner liegen sämtliche Werte der zweiten Kurve unter denen der Vorperiode. Doch ist in Betracht zu ziehen, daß die Patientin zu Hause eine kohlehydratabundante Kost zu sich genommen hatte, jetzt aber bereits 14 Tage lang nur 100 g Brot erhielt, sodaß diese Entlastung des K. H.-Stoffwechsels allein den niedrigeren Ablauf der Belastungkurve erklären könnte.

In den Nüchternversuchen, die wir auf Vorschlag von Stephan vornahmen, ist eine Insulinwirkung, wie sie bei gewöhnlichem Insulin sofort nach der Injektion beim Diabetiker infolge Mangel an Glykogenreserve der Leber eintritt, mit Absinken des Blutzuckers bis zu hypoglykämischen Werten nicht nachzuweisen. Der Kontrollversuch ohne Insulin zeigte ein stärkeres Absinken des Blutzuckerspiegels

als im Nüchternversuch mit 100 Einheiten Cholosulin.

2. Fall.

R. B., 59 Jahre alt, unverheiratet, Körpergewicht: 47,1 kg. Seit 2 Jahren zuckerkrank. Eine besondere Diät hat Patientin zu Hause nicht einzuhalten brauchen, da der Hausarzt sagte, es wäre ein leichter Diabetes. Seit August 1929 hat Patientin unter starken neuralgischen Schmerzen in beiden Beinen zu leiden. Pat. wird zur diätetischen Einstellung überwiesen.

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
21. 10.	12,6	neg.	neg.	—	—
22. 10.	11,0	pos.	pos.	—	—
23. 10.	9,7	„	„	—	222
24. 10.	15,0	„	„	—	—
25. 10.	15,2	„	„	—	—
26. 10.	16,0	„	„	—	—
27 10.	5,2	„	„	10 E Chol.	—
28. 10.	19,3	„	„	20 E „	—
29. 10.	10,4	„	„	40 E „	206
30. 10.	31,2	„	„	50 E „	—
31. 10.	31,5	„	„	60 E „	—
1. 11.	29,0	„	„	70 E „	—
2. 11.	36,9	„	„	80 E „	—
3. 11.	28,1	„	„	50 E „	—
bis	durchschnittl.			50 E „	
13. 11.	33,5				
14. bis	durchschnittl.	„	„	100 E „	—
19. 11.	22,1				
20. bis	durchschnittl.	„	„	200 E „	201
28. 11.	20,0				(22.11.)
29. 11.	6,6	„	„	100 E „	196
30. 11.	13,1	„	„	—	176
1. 12.	6,0	„	neg.	2 × 10 E Insulin	—
2. 12.	5,3	„	„	2 × 20 E „	—
3. 12.	2,8	„	„	2 × 20 E „	—
6. 12.	0	„	„	2 × 25 E „	—
8. 12.	1,3	„	pos.	2 × 35 E „	—
13. 12.	0	„	„	2 × 40 E „	—

Durchschnittliche Zuckerausscheidung in der

6 täg. Vorperiode	33 täg. Cholosulinperiode
13,2 g	24,3 g

Blutzuckerkurven:

Zeit	Bl.-Z. 23. 10.	Bl.-Z. 29. 10.	Bl.-Z. 22. 11.	Bl.-Z. 18. 12.
8 Uhr	222	206	201	178
	1. Frühstück	20 E Chol.	100 E Chol.	—
9 „	312	209	193	187
10 „	361	213	187	160
11 „	298	232	302	110
12 „	235	239	316	70
1 „	236	233	288	—

Nüchternversuche:

	29. 11. 29 Bl.-Z.	30. 11. 29 Bl.-Z.
nüchtern	196	176
nach ½ Stunde	100 E Chol	ohne Chol.
nach 1 Stunde	186	173
nach 2 Stunden	173	166
nach 3 „	176	166
nach 4 „	142	144

Ergebnis:

Bei einem leichten Diabetes werden 13,2 g Harnzucker nach 33 tägiger Cholosulinmedikation (bis zu 200 Einheiten täglich) nicht zum Verschwinden gebracht, es ist eine wesentliche Toleranzverschlechterung festzustellen.

Von einem „Stapelphänomen" kann nicht die Rede sein, da nach Absetzen des Cholosulins erst nach 14 tägiger subkutaner Insulintherapie und erst bei hohen Dosen von 2 × 40 Einheiten der Urin zuckerfrei wird und die Azetonkörper verschwinden.

Die Blutzuckerkurven werden in der ersten Zeit zwar flacher, zeigen am Ende der Cholosulinperiode jedoch wieder hohen Kurvengipfel, der Ausgangswert wird nach 5 Stunden bei Weitem nicht erreicht.

3. Fall.

H. E., 45 Jahre alter Reichsbahnassistent, 75,7 kg Körpergewicht. Seit Dezember 1929 starkes Durstgefühl und Gewichtsabnahme.

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
10. 1.	9,8	angedeutet	angedeutet	—	190
11. 1.	6,6	neg.	neg.	—	—
12. 1.	4,2	„	„	—	—
13. 1.	4,2	„	„	—	150
14. 1.	4,0	schw. pos.	„	—	—
15. 1.	4,2	angedeutet	angedeutet	50 E Chol.	—
16. 1.	4,2	„	„	50 E „	—
17. bis 20. 1.	4,2	„	„	50 E „	150 (20. 1.)
21. 1.	0	neg.	neg.	kohlehydratfreie Kost	—

Nach langsamer Steigerung der Kohlehydratzufuhr ist Patient nach 10 Tagen bei 100 g Brot ohne subkutanes Insulin zuckerfrei.

Ergebnis:

Bei einem leichten Fall von Diabetes ist nach 6 tägiger Cholosulinmedikation eine Einwirkung auf den Harnzucker nicht zu erkennen. Auch der Blutzucker bleibt auf der gleichen Höhe von 150 mg %. Erst die Einschaltung eines kohlehydratfreien Tages mit nachfolgender allmählicher KH-Steigerung führt zur Aglykosurie.

4. Fall.

M. W. 15 jährige Haustochter, Körpergewicht 55 kg. Seit Herbst 1928 gesteigertes Durstgefühl, Müdigkeit, Gewichtsabnahme. Im Juli 1919 wurde zuerst Zucker im Urin gefunden. Patientin neigt zu Furunkulose. Vom 8. 8. bis 14. 9. 1929 in der Klinik diätetisch eingestellt. Bei der Entlassung toleriert Patientin 50 g Brot, bei 2×25 Einheiten Insulin ist der Harn zuckerfrei. Am 25. 10. stellt sie sich zur Nachuntersuchung ein. Zu Hause hat Patientin täglich 50 g Brot gegessen und 2 × 25 Einheiten Insulin gespritzt.

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
25. 10.	20,2	pos.	pos	—	—
26. 10.	38,0	„	„	—	—
27. bis 2. 11.	41,6	„	„	—	190 (2. 11.)
3. 11.	52,7	„	„	40 E Chol.	—
4. bis 13. 11.	durchschn. 70.5	„	„	40 E „	—
14. bis 19. 11.	durchschn. 70,0	„	„	100 E „	190 (19. 11.)
20. bis 28. 11.	durchschnittl. 72,4	„	„	200 E „	229 (23.11.)
29. 11.	46,8	„	„	100 E „	275
30. 11.	81,0	„	„	—	274
1. 12.	38,7	„	„	2×10E Insulin	—
2. 12.	38,5	„	„	2×20E „	—
3. 12.	19,5	„	„	2×25E „	—
16. 12.	0	schw. pos.	angedeut.	2 × 45 E Insulin	129

Die durchschnittliche Zuckerausscheidung beträgt in der 9 täg. Vorperiode 26 täg. Cholosulinper. 2 täg. Nachper.
33,2 g 44,1 g 63,5 g

Blutzuckerkurven:

Zeit	2. 11. 29. Bl.-Z.	19. 11. 29. Bl.-Z.	23. 11. 29. Bl.-Z.	16. 12. 29. Bl.-Z.
8 Uhr	190	190	229	129
	1. Frühstück	100 E Chol.	200 E Chol.	25 E Insulin
9 „	352	231	263	155
10 „	345	286	301	135
11 „	298	273	301	98
12 „	296	273	304	88

*) Vom 4. 12. bis 15. 1. 30 in mehrtägigen Zwischenräumen Steigerung der Insulindosen um 2×5 Einheiten.

Nüchternversuch:

	29. 11. 29. Bl.-Z.	30. 11. 29. Bl.-Z.
nüchtern	275	274
nach ¼ Stunde	100 E Chol.	ohne Chol.
nach 1 „	255	248
nach 2 Stunden	250	246
nach 3 „	274	229
nach 4 „	280	236

Ergebnis:

Während der mehrwöchigen Cholosulinmedikation mit hohen Dosen tritt eine deutliche Verschlechterung der Stoffwechsellage ein.

1. Die Zuckerausscheidung pro Tag steigt aufs Doppelte an.
2. Nach dem anfänglichen Flacherwerden der Blutzuckerkurve (infolge der Beschränkung der KH-Zufuhr auf nur 100 g Brot) steigen die Werte entsprechend der Toleranzverschlechterung wieder an. In der Nachperiode wurde der Versuch gemacht, bei der Standarddiät die Patientin durch subkutanes Insulin zuckerfrei zu bekommen. Dies wurde erst nach 4 Wochen und durch allmähliches Ansteigen auf hohe Dosen (90 Einheiten pro die) erreicht. Von einem Einsparen subkutan zugeführten Insulins infolge Wirksamwerdens von gestapeltem peroral verabreichten Insulins konnten wir uns nicht überzeugen.

Im 4-stündigen Nüchternversuch fällt die Blutzuckerkurve ohne Cholosulin stärker ab als bei Verabreichung von 100 Einheiten peroralen Insulins.

5. Fall.

K. R., 42 jähriger Kellner. 1924 verspürte er Hautjucken an den Oberschenkeln und am Skroktum. Außerdem hatte er starkes Durstgefühl. 1925 war Patient bereits in klinischer Behandlung. Bei der Entlassung bestand bei 100 g Brot und 2 × 20 Einheiten Insulin Zuckerfreiheit des Urins. Patient hat zu Hause sich nicht an die vorgeschriebene Diät gehalten. Seit 1928 bemerkte er stärkeres Nachlassen der Potenz. Im Sommer 1929 hat er zirka 20 Pfund an

Gewicht verloren. Am 30. 10. 29 erfolgte die Einweisung durch den Hausarzt.

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
30. 10.	55,5	pos.	pos.	—	—
31. bis					
4. 11.	durchschnittl.				274
	72,6	„	„	—	(4. 11.)
5. bis					
14. 11.	durchschnittl.				
	75,0	„	„	40 E Chol.	—
15. bis					
17. 11.	durchschnittl.				
	66,0	„	„	100 E „	—
18. bis					
27. 11.	durchschnittl.				
	71,6	„	„	200 E „	231
					(23.11.)
28. 11.	49,5	„	„	100 E „	260
29. 11.	60,5	„	„	—	286
30. 11.	44,1	„	„	10 E Insulin	—
1. 12.	30,7	„	„	20 E „	—
8. 12.	0	angedeutet	neg.	70 E „	—

Es wurden durchschnittlich ausgeschieden in der

6 täg. Vorperiode	23 täg. Cholosulinperiode
46,0 g	70,8 g

Blutzuckerkurven:

Zeit	4. 11. 29 Bl.-Z.	23. 11. 29 Bl.-Z.	16. 12. 29 Bl.-Z.
8 Uhr	274	231	202
	1. Frühstück	200 E. Chol.	35 E Insulin
9 „	345	270	234
10 „	333	250	225
11 „	290	260	154
12 „	276	246	101
1 „	292		

Nüchternversuche:

	29. 11. 29. Bl.-Z.	30. 11. 29 Bl.-Z.
nüchtern	260	286
nach ¼ Stunde	100 E Chol	ohne Chol.
nach 1 Stunde	248	252
nach 2 Stunden	255	256
nach 3 „	256	251
nach 4 „	253	246

Ergebnis:

Der Harnzucker und die Acidosis bleiben bei einem schwereren Falle von Diabetes vollkommen unbeeinflußt während einer Cholosulinmedikation bis zu Dosen von 200 Einheiten (3 Wochen lang). Erst bei 70 Einheiten subkutan zugeführten Insulins ist der Patient nach 8 Tagen zuckerfrei, sodaß ein Wirksamwerden gestapelten peroralen Insulins nicht nachweisbar ist.

Die Blutzuckerkurve der Cholosulinperiode ist niedriger. Doch ist aus dieser Tatsache keineswegs eine sichere Cholosulinwirkung äbzuleiten, da die Zuckerausscheidung der Cholosulinperiode keine Besserung der Stoffwechsellage erkennen läßt. Die zugeführten Kohlehydrate (100 g Brot) werden in der Tagesurinmenge bei einer Zuckerausscheidung von 70 g quantitativ ausgeschieden.

Der Nüchternversuch mit 100 Einheiten Cholosulin läßt ein rascheres Absinken des Blutzuckerspiegels im Vergleich zum Kontrollversuch vermissen.

6. Fall.

G. B., Reichsbahnassistent, 47 Jahre alt, 58 kg Körpergewicht. Im Jahre 1924 zeigte sich zuerst vermehrtes Durstgefühl und Heißhunger, anschließend bekam Patient Ischias im rechten Bein. Der Hausarzt stellte im Urin 7,8 % Zucker fest und verordnete eine besondere Diät, an die sich Patient streng hielt. Trotzdem betrug im November 1929 die Zuckerausscheidung im Urin 8 %. Der Hausarzt überweist den Patienten deshalb zur Behandlung.

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
14. 1.	113,6	pos.	pos.	—	280
15. 1.	73,6	„	„	—	—
16. 1.	78,0	„	„	—	—
17. 1.	82,3	„	„	—	—
18. 1.	82,8	„	„	50 E Chol.	—
19. 1.	76,4	„	„	50 E „	—
20. 1.	69,0	„	„	50 E „	—
21. 1.	91,0	„	„	50 E „	—
22. 1.	72,3	„	„	50 E „	—
23. 1.	70,0	„	„	50 E „	—
24. 1.	52,5	„	„	kohlehydratfreie Kost 10 E Insulin	220
25. 1.	25,5	„	„	kohlehydratarme Kost 10 E Insulin	—
26. 1.	0	„	„	20 E Insulin kohlehydratarme Kost	—

Bei langsamer KH-Zulage ist Patient bei einer Brotzufuhr von 100 g mit 3 × 20 Einheiten subkutanen Insulins zuckerfrei. Die Acetonkörper sind nur noch angedeutet.

Die durchschnittliche Zuckerausscheidung beträgt in der

4 täg. Vorperiode	6 täg. Cholosulinperiode
86,8 g	76,9 g

Blutzuckerkurve:

Zeit	23. 1. 30. Bl.-Z.
8 Uhr	268
	50 E Chol.
9 „	263
	1. Frühst.
10 „	303
11 „	311
12 „	293

Ergebnis:

Nach 6 tägiger Darreichung von 50 Einheiten Cholo-

sulin ist bei einem schweren Diabetes mit durchschnittlich 86,8 g Harnzucker nach einer 4 tägigen Vorperiode eine Abnahme der Zuckerausscheidung von 9,6 g zu verzeichnen, der Nüchternblutzucker ist von 280 auf 220 gesunken. Bei der kurzen Vorperiode ist es schwierig zu entscheiden, ob in diesem Falle eine Cholosulinwirkung vorliegt oder ob nicht allein die strenge Diäteinhaltung bei der vorherigen diätischen Vernachlässigung dazu ausreichte, Harn- und Blutzucker auch nach der 4 tägigen Vorperiode weiterhin günstig zu beeinflussen.

Nach Absetzen des Cholosulins waren trotz diätischer Behandlung und Verabreichung subkutanen Insulins bei einer Brotzufuhr von 100 g immer noch 60 Einheiten Insulin nötig, um die vorher bestehende Zuckerausscheidung von durchschnittlich 76,9 g zu beseitigen. Wenn man berücksichtigt, daß schätzungsweise 1 Einheit Insulin imstande ist 1 g Harnzucker zu assimilieren, so dürfte wohl kaum von „einer Vitalitätssteigerung des noch funktionstüchtigen Inselapparates“ oder von einer Insulineinsparung die Rede sein.

7. Fall.

L. L., 53jährige Schaffnersfrau. Seit 1928 besteht juckendes Ekzem in der Genitalregion. 1929 wurde zuerst Zucker im Urin festgestellt. Trotz Diät und Synthalinbehandlung wurde eine Zuckerfreiheit des Urins nicht erreicht. Deshalb erfolgte Einweisung in die Klinik.

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
11. 1.	21,0	pos.	pos.	—	—
12. 1.	30,9	„	„	—	250
13. 1.	20,2	„	„	—	—
14. 1.	38,0	„	„	—	—
15. 1.	32,0	„	„	50 E Chol.	—
16. 1.	33,0	„	„	50 E „	—
17. 1.	36,0	„	„	50 E „	—
18. 1.	28,5	„	„	50 E „	—
19. 1.	27,0	„	„	50 E „	—
20. 1.	23,0	„	„	50 E „	220

Nach Einschaltung eines kohlehydratfreien Tages und nachfolgender allmählicher Brotzufuhr in steigenden Mengen ist Patientin nach 4 Wochen bei 100 g Brot mit 2 × 30 Einheiten Insulin zuckerfrei. Die Acetonurie ist verschwunden. Nüchternblutzucker am 18. 2. 30 0,230 g %.

Ergebnis:

50 Einheiten Cholosulin haben bei 6tägiger Verabreichung keine Einwirkung auf Zucker- und Ketonkörperausscheidung. Beide blieben unbeeinflußt.

8. Fall.

H. H., 29jähriger Landwirt, 54,5 kg Körpergewicht. Seit 1926 hat Patient öfter unter Furunkeln zu leiden gehabt. Im Sommer 1929 trat zunehmende Müdigkeit, Trockenheit im Munde und im Rachen ein. Seit Oktober 1929 erhebliche Gewichtsabnahme und gesteigertes Durstgefühl. Am 27. 12. 29 stellte der Hausarzt Zucker im Urin fest und riet zu klinischer Behandlung.

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
28. 12.	60,0	pos.	pos.	—	200
29. 12.	71,7	„	„	—	—
30. 12.	65,5	„	„	—	—
31. bis	62,1	„	„	—	190
7. 1.	durchschnittl.				(7. 1.)
8. 1.	55,2	„	„	50 E Chol.	—
9. 1.	43,2	„	„	50 E „	—
11. 1.	53,5	„	„	50 E „	—
14. 1.	50,0	„	„	50 E „	—
15. 1.	4,1	„	„	kohlehydratfreie Kost	100
16. 1.	0	„	„	kohlehydratarme Kost 5 E Insulin	—
18. 1.	0	„	„	2 × 15 E Insulin 40 g Brot	—
19. 1.	0	„	„	2 × 20 E Insulin 50 g Brot	—
24. 1.	0	„	„	2 × 25 E Insulin 100 g Brot	—

Blutzuckerkurve: am 7. 1. 30.

Zeit	Bl.-Z.	
8 Uhr	189	
	1. Frühstück	
9 „	171	
10 „	210	
11 „	208	
12 „	199	

Die durchschnittliche Zuckerausscheidung beträgt in der

11 täg. Vorperiode	7täg. Cholosulinperiode
66,3 g	50,5 g

Ergebnis:

Es ist eine geringgradige Abnahme des Harnzuckers von 66,3 auf 50,5 g nachzuweisen. Nach der Cholosulinperiode sind in diesem Falle genau so, als ob der Fall noch nicht vorbehandelt wäre, subkutane Dosen Insulin von 30 bis 50 Einheiten pro die nötig, um bei gleichzeitigem diätetischen Vorgehen eine Aglykosurie zu erzielen.

9. Fall.

W. H., 48 Jahre alter Fabrikarbeiter, der seit April 1929 Brennen beim Wasserlassen und dauernde Müdigkeit verspürt. Seit dieser Zeit hat er unter Zahnausfall zu leiden. Anfang November 1929 wurde bei der Urinuntersuchung Zucker festgestellt.

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
5. 12.	18,6	pos.	pos.	—	—
6. bis	durchschnittl	„	„	—	—
10. 12.	20,2	„	„	50 E Chol.	237
11. 12.	10,0	„	„	50 E „	—
12. 12.	17,9	„	„	50 E „	—
14. 12.	13,5	„	„	50 E „	—
17. 12.	23,2	„	„	50 E „	—
21. 12.	20,5	„	„	50 E „	—

Datum	Glykosurie g	Aceton	Acetessigsäure	Medikation	Blutzucker mg %
22. 12.	10,5	schw. pos.	schw pos.	50 E Chol.	208
23. 12.	5,7	„	„	50 E „	
24. 12.	3,7	„	„	kohlehydratfreier Tag	—
25. 12.	0	neg.	neg.	kohlehydratarme Kost	—
30. 12.	0	„	„	40 g Brot	—
5. 1.	5,4	angedeut.	angedeut.	80 g Brot	—
6. 1.	0	„	„	10 E Insulin 80 g Brot	214 (7. 1.)
10. 1.	4,2	„	„	10 E Insulin 80 g Brot	—
11. 1.	0	„	„	20 E Insulin 80 g Brot	—

Die durchschnittliche Zuckerausscheidung beträgt in der

6 täg. Vorperiode 19,4 g — 13 täg. Cholosulinperiode 14,4 g

Blutzuckerkurven:

Zeit	11. 12. 29 Bl.-Z.	22. 12. 29 Bl.-Z.	7. 1. 30 Bl.-Z.
8 Uhr	237	208	214
	50 E Chol.	50 E Chol.	1. Frühstück
9 „	240	198	196
	1. Frühstück	1. Frühstück	
10 „	305	266	264
11 „	302	307	245
12 „	292	259	230

Ergebnis:

Die durchschnittliche Glykosurie der Cholosulinperiode liegt nur wenige Gramm unter der der Vorperiode und innerhalb der möglichen Schwankungsgrenzen. Bei nachfolgender diätetischer Behandlung und Verabreichung von subkutanem Insulin ist infolge Toleranzverschlechterung selbst bei 80 g Brot und 10 bis 20 Einheiten subkutanen

Insulins keine dauernde Zuckerfreiheit zu erreichen. Der Nüchternblutzucker bleibt unverändert hoch.

Zusammenfassung:

Unsere Erfahrungen mit dem peroralen Insulin „Cholosulin" (Pharmagans), die wir an 3 leichten und 6 schweren Diabetesfällen bei mehrwöchiger Verabreichung von 50 bis 200 Einheiten sammelten, bestätigen die guten Resulte Stephans in keiner Weise.

Wir sahen keine stärkere antiglykosurische Wirkung. In keinem unserer schwereren Fälle ging die Zuckerausscheidung bei mehrwöchiger Verabreichung sehr hoher Dosen so zurück, als daß man von einer Cholosulinwirkung sprechen könnte. 4 Fälle mit mittelgradiger Glykosurie hielten an ihrer Ausscheidung, die sie in der Vorperiode hatten, fest. (Fall 5, 6, 7 und 9). In Fall 4 mit mittelgradiger Glykosurie stieg diese allmählich aufs Doppelte an, sodaß hier zweifellos eine Verschlechterung der Toleranz vorliegt. In Fall 8 liegt die tägliche Zuckerausscheidung zwar unterhalb der der Vorperiode, doch zweifellos noch innerhalb der möglichen Schwankungsgrenzen.

In den leichteren Fällen stieg die Zuckerausscheidung in der Cholosulinperiode in Fall 1 und 2 aufs Doppelte an, blieb in Fall 3 unverändert.

Sämtliche Kranke hatten vor der Behandlung eine kohlehydratabundante Kost zu sich genommen, erfuhren also durch die Beschränkung der KH-Zufuhr auf 100 g Brot pro die eine Entlastung ihres Kohlehydratstoffwechsels.

Die Blutzuckeaurven wurden deshalb in den ersten Wochen etwas flacher, in der Folgezeit blieb dann der Kurvenablauf entsprechend einer unveränderten oder sich verschlechternden Toleranz entweder unverändert oder erreichte noch höhere Kurvengipfel mit stärker verzögertem Ablauf als in der Vorperiode. Wir konnten eine stärkere Senkung des Blutzuckerspiegels als sie normaler Weise beim Diabetiker schon im Hungerzustande eintritt, im 4 stündigen Nüchternversuche, die wir auf Vorschlag von Stephan anstellten, durch 100 Einheiten peroralen Insulins bei 4

Patienten nicht erreichen. In 8 unserer Fälle, die neben Dextrose auch Ketonkörper ausschieden, wurde die Acetonurie nicht nachweislich beeinflußt.

St. spricht bei seiner peroralen Insulintherapie von einer sogenannten „optimalen Dosis", d. h. Insulinmengen, die über diese Dosis hinaus zur Anwendung kommen, gehen nicht in Verlust, sondern werden „gestapelt" und nach Aufhören der peroralen Zufuhr wirksam, können mithin die Toleranz noch monatelang auf der gleichen Höhe halten. Wenn in solchen Fällen eine subkutane Insulinzufuhr notwendig werden sollte, so kann man diese bedeutend niedriger halten als in nicht mit peroralem Insulin vorbehandelten Fällen. Bei der Hälfte unserer schwerer Kranken konnten wir nach Abbruch der peroralen Insulinbehandlung durch rasches Ansteigen auf hohe Dosen subkutanen Insulins dauernde Zuckerfreiheit des Urins nicht erreichen. Wir mußten wie in unvorbehandelten Fällen zu einer kombinierten Diät-Insulinbehandlung übergehen. Diese Patienten wurden erst einige Tage mit einer kohlehydratarmen Kost ernährt, zu der wir dann immer mehr Brot zulegten und Insulin subkutan verabreichten. Bei den schwerer Kranken wurde die oben erwähnte Standardkost mit durchschnittlich 2 × 30 Einheiten Insulin toleriert. Die leichteren Fälle wurden durch rein diätische Behandlung zuckerfrei und auf eine erträgliche Dauerkost eingestellt. Auf Grund unsrerer Erfahrungen, die mit denen von Umber und Rosenberg, Bratusch, Steinitz, Kwilecki und Silberstein, im wesentlichen übereinstimmen, lehnen wir eine Einwirkung des Cholosulins auf Zuckerhaushalt, Acidose, Begleitsymptome des Diabetes und ferner das Wirksamwerden eines „Stapelphänomens" ab.

Am Schlusse meiner Ausführungen möge es mir gestattet sein, Herrn Prof. Schwenkenbecher für die Ueberlassung der Arbeit und Uebernahme des Referates, sowie Herrn Dr. Kestermann für manche Anregungen und Ratschläge bei der Anstellung der Versuche meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Bertram: Kl. W. 1928, Nr. 32.
Burgsch und *Horsters:* M. m. W. 1930 Nr. 1.
Fornet: Unbekanntes vom Insulin, D. m. W. 1926, S. 1946: Kl. W. 1929 Nr. 43.
Fornet-Christensen: M. m. W. 1926, S. 955.
Freud: M. m. W. 1929, Nr. 37.
Kanngießer: M. m. W. 1927, Nr. 8.
Lange-Löwe: D. m. W. 1929, Nr. 51.
W. B. Meyer-Oppenheimer: D. m. W. 1926, S. 1720.
Merdinger-Löwenstein: W. Arch. f. i. M. 1926.
Moewes: Kl. W. 1927, S. 1804.
Ottow: M. m. W. 1929, S. 1584.
Stephan: M. m. W. 1929, S. 1579; D. m. W. 1930, Nr. 3.
Tittel: M. m. W. 1927, Nr. 2.
Umber: D. m. W 1926, S. 1947.
Umber und *Rosenberg:* D. m. W. 1930, Nr. 5 und 6.
Vogt: M. Kl. 1926, Nr 16 u. 25.
Wiechmann: M. m. W. 1927, Nr. 5.
Bratusch: M. m. W. 1930, Nr. 8.
Steinitz: Kl. W. 1930, Nr. 12.
Kwilecki und *Silberstein*: M. Kl. 1930, Nr. 14.
Kestermann: D. m. W. 1930, Nr. 9.

Lebenslauf.

Am 22. September 1903 wurde ich als Sohn des Hauptlehrers *Ph. Stöcker* und seiner Ehefrau *Magdalene* geb. *Strippel* in Dillich, Kr. Homberg, geboren, bin preußischer Staatsangehörigkeit, evangel. Bekenntnisses. Ich besuchte 4 Jahre die Volksschule, 9 Jahre das humanistische Gymnasium Philippinum zu Marburg wo ich im Februar 1923 die Reifeprüfung ablegte. Zunächst studierte ich 3 Semester Chemie in Marburg und trat dann zur medizinischen Fakultät über; im August 1926 bestand ich das Physikum. Das Wintersemester 1927/28 verbrachte ich in München und kehrte dann wieder nach Marburg zurück, wo ich am 24. Juni 1929 das medizinische Staatsexamen beendete. Meine bisherige Praktikantenzeit verbrachte ich an der Medizinischen Klinik zu Marburg.

Meine medizinischen Lehrer waren:

In Marburg: *v. Auwers, Bömінghaus, Bonhoff, Burkhardt, Claußen, Dittler, Eimer, Freudenberg; Göppert, Grüter, Gürber, Hildebrand, Kehrer, Klapp, Korschelt, Kutscher, Kretschmer, Läwen, Mauz, Moog, Ed. Müller, Naujoks, Ruete, Schäfer, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.*

In München: *Borst, Döderlein, Lebsche, Fr. v. Müller, v. Pfaundler, Sauerbruch, v. Zumbusch.*

Ihnen allen bin ich zu aufrichtigem Danke verpflichtet.